

Avancées pathogéniques et phénotypage dans la BPCO

Prof Mbatchou Ngahane
Hôpital Général de Douala
Université de Douala



Introduction

- BPCO : maladie qui se caractérise par une limitation persistante du débit aérien qui est généralement progressive et associée à une réponse inflammatoire chronique accrue au niveau des voies respiratoires et des poumons suite à l'inhalation de particules ou de gaz nocifs
- Maladie hétérogène dans sa présentation
- Présentation clinique variable



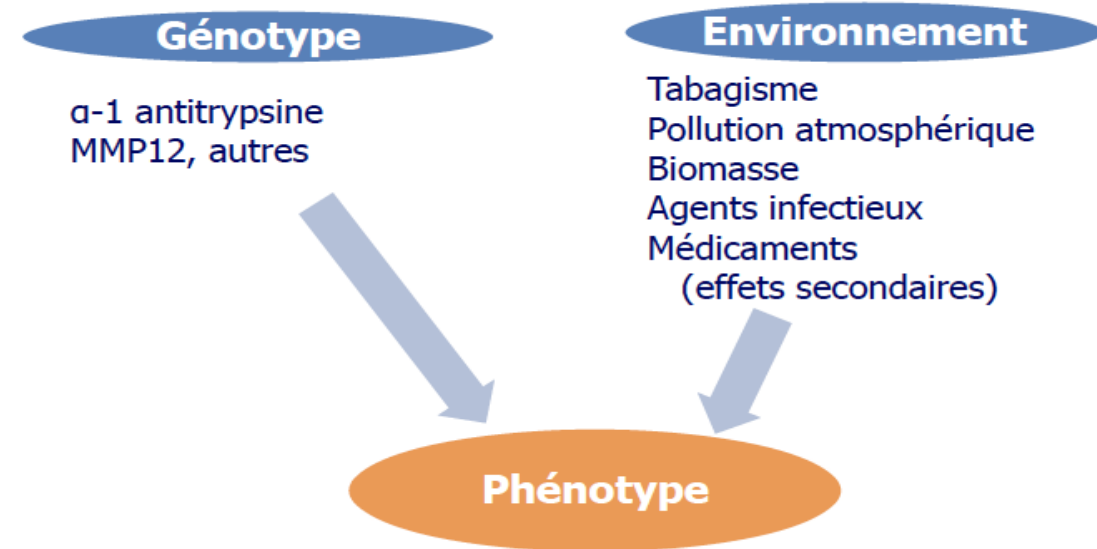
Phénotypes de la BPCO

- Phénotypes prémodernes : pink puffer & blue bloater
- Déficit en alpha 1 antitrypsine
- Tousseurs cracheurs
- Exacerbateurs fréquents
- Phénotypes emphysémateux
- ACOS
- Phénotypes ABCD

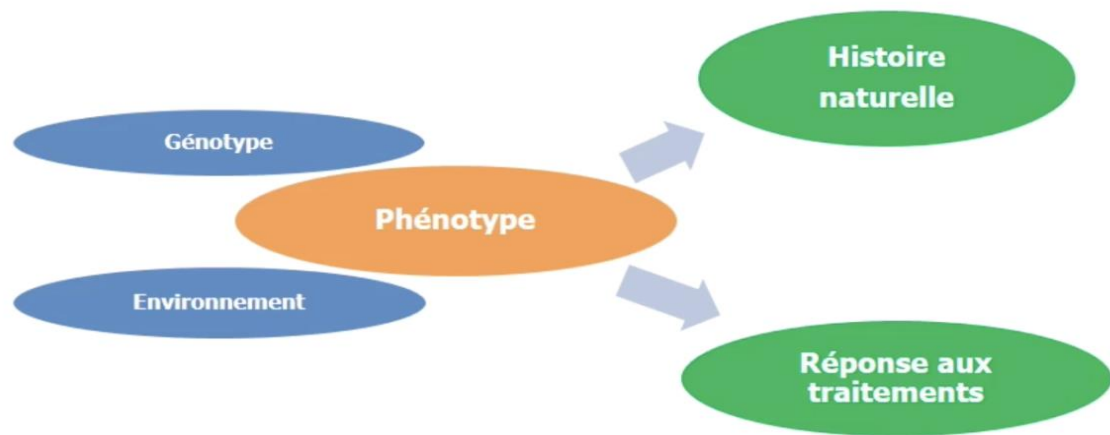


Phénotypes de la BPCO

Phénotype :
Caractéristiques apparentes
d'un individu, résultat de
l'interaction entre le génotype
et l'environnement



Phénotypes de la BPCO



- Ces caractéristiques identifient les patients BPCO des différences en termes de symptômes, d'exacerbation, de réponse thérapeutique et de pronostic



Phénotypes historiques

- **Pink puffer (emphysème prédominant)**

- Dyspnée++
- Peu de toux + expectoration
- Asthénie
- Hypoxie moindre
- Peu d'hypercapnie
- Peu d'exacerbation
- Distension

- **Blue boater**

- Bronchitique++
- Dyspnée progressive
- Cyanose
- Hypoxie, hypercapnie++
- HTAP
- Exacerbations++



Phénotypes historiques



© ELSEVIER, INC. - NETTERIMAGES.COM

Pink Puffer




© ELSEVIER, INC. - NETTERIMAGES.COM

Blue Bloater

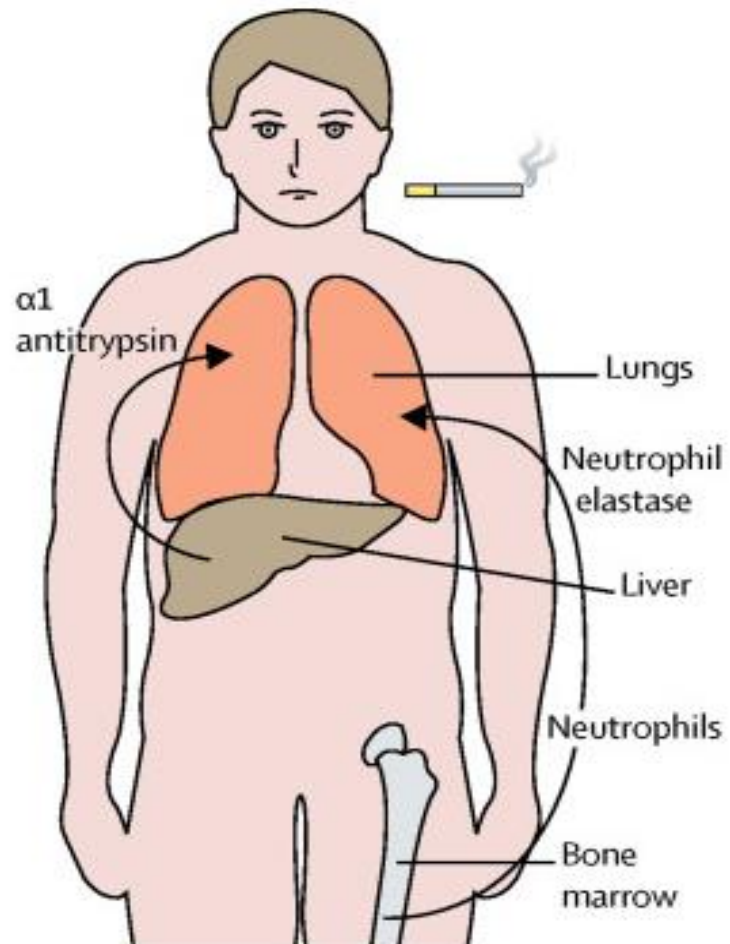
Dornhorst AC, *Lancet* 1955



Critères possibles pour le phénotypage

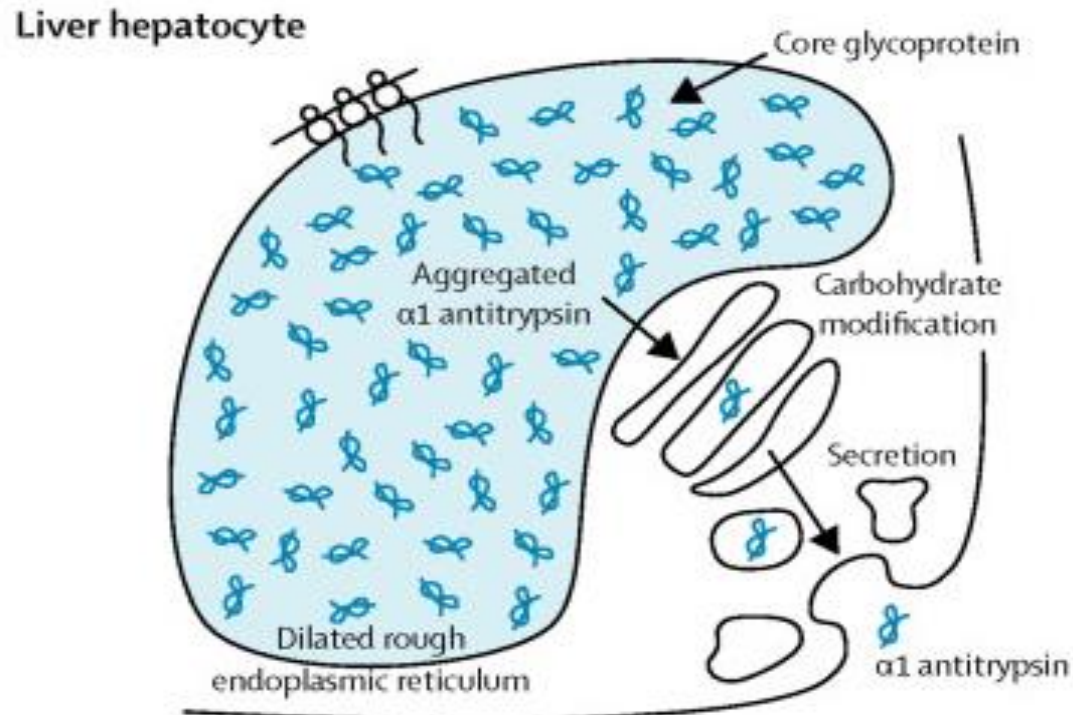
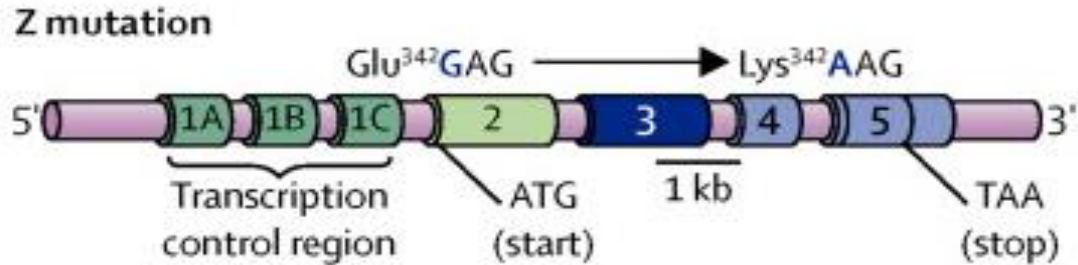
- Fonction respiratoire
 - Obstruction
 - Réversibilité
 - Distension
 - Diffusion
 - Exercice
 - Symptômes
 - Bronchite chronique
 - Dyspnée, activité
 - Exacerbations
 - Qualité de vie
 - Manifestations associées
 - HTAP
 - Retentissement psychologique
 - Etat nutritionnel
 - Fonction musculaire
 - Comorbidités cardiovasculaires
 - Ostéoporose
 - Anémie
 - Démographie
 - Age, sexe
 - Atopie
 - Biologie : biomarqueurs
 - Systémiques (CRP/TNF-alpha, Protéine D du surfactant, CC16, desmosine...)
 - Respiratoires (IL-8, PNN/E, NO...)
 - Imagerie
 - Parenchyme (emphysème)
 - Bronches
 - Morphologie
 - Volume
 - Piégeage
 - Réponse au traitement
- 

Déficit en α 1 antitrypsine

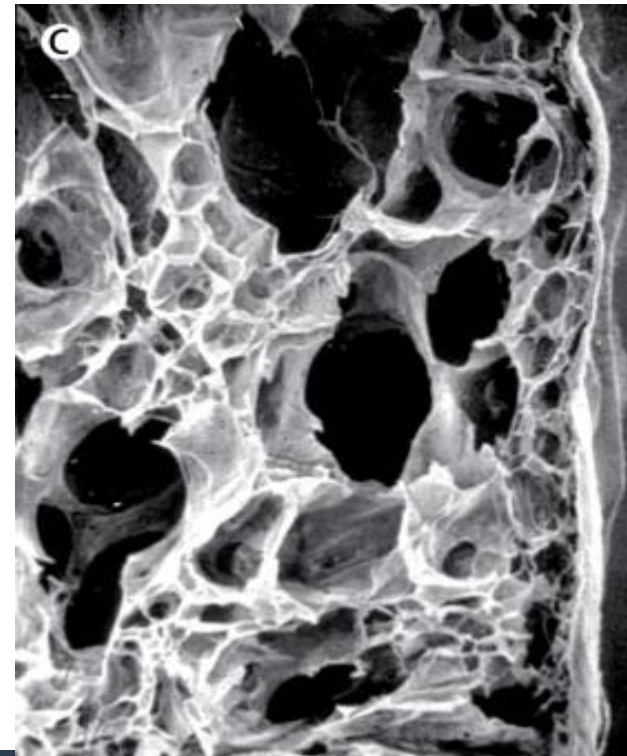


Affection génétique à transmission autosomique récessive
Antiprotéase sécrétée par le foie
Fonction : inhibition de l'élastase neutrophilique
Chez le sujet normal, les structures alvéolaires ne subissent pas l'effet de l' α 1 antitrypsine

Déficit en $\alpha 1$ antitrypsine



- Mutation Z
- Polymérisation dans le foie
- Faible concentration pulmonaire: destruction du parenchyme (emphysème)



Déficit en α 1 antitrypsine

- Phénotypes ZZ et SZ : facteurs de risque pour le développement de symptômes respiratoires
- Apparition précoce de l'emphysème
- Dyspnée, toux
- TVO
- \pm Cirrhose hépatique



Phénotype exacerbateur

Les patients BPCO présentent habituellement 1-4 exacerbations par an

Exacerbateur fréquent:

2 exacerbations ou plus/an, espacées de 4 semaines au moins,



Phénotype exacerbateur

ORIGINAL ARTICLE

Susceptibility to Exacerbation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease

John R. Hurst, M.B., Ch.B., Ph.D., Jørgen Vestbo, M.D., Antonio Anzueto, M.D., Nicholas Locantore, Ph.D., Hana Müllerova, Ph.D., Ruth Tal-Singer, Ph.D., Bruce Miller, Ph.D., David A. Lomas, Ph.D., Alvar Agusti, M.D., Ph.D., William MacNee, M.B., Ch.B., M.D., Peter Calverley, M.D., Stephen Rennard, M.D., Emiel F.M. Wouters, M.D., Ph.D., and Jadwiga A. Wedzicha, M.D., for the Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Investigators*

N ENGL J MED 363:12 NEJM.ORG SEPTEMBER 16, 2010



Phénotype exacerbateur

Characteristic	All Patients (N = 2138)	Moderate — GOLD Stage 2 (N = 945)	Severe — GOLD Stage 3 (N = 900)	Very Severe — GOLD Stage 4 (N = 293)	P Value
Age (yr)	63±7	63±7	64±7	62±7	0.03
Female sex (%)	35	40	32	26	<0.001
Current smoker (%)	36	38	37	28	0.016
Body-mass index†	27±6	27±6	26±6	25±6	<0.001
FEV ₁ after bronchodilator use (liters)	1.35±0.52	1.75±0.45	1.13±0.27	0.72±0.16	<0.001
FEV ₁ after bronchodilator use (% of predicted value)	48±16	63±8	40±6	25±4	<0.001
FEV ₁ :FVC (%)	45±12	53±9	40±9	32±8	<0.001



Phénotype exacerbateur

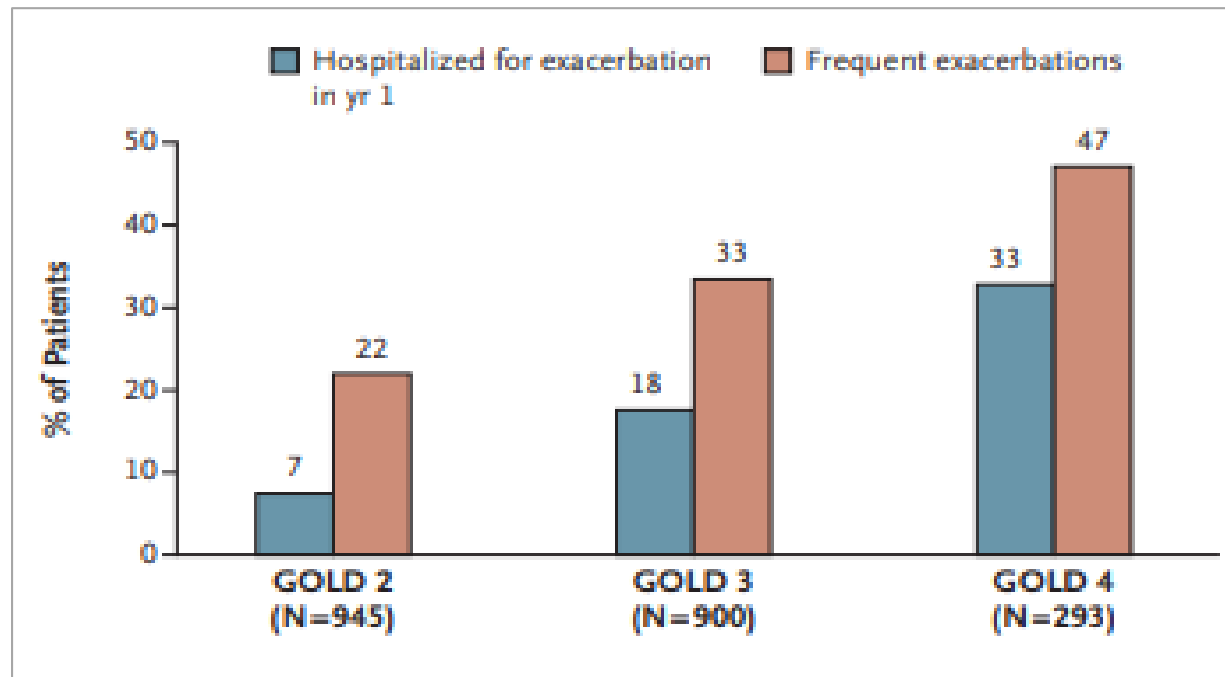
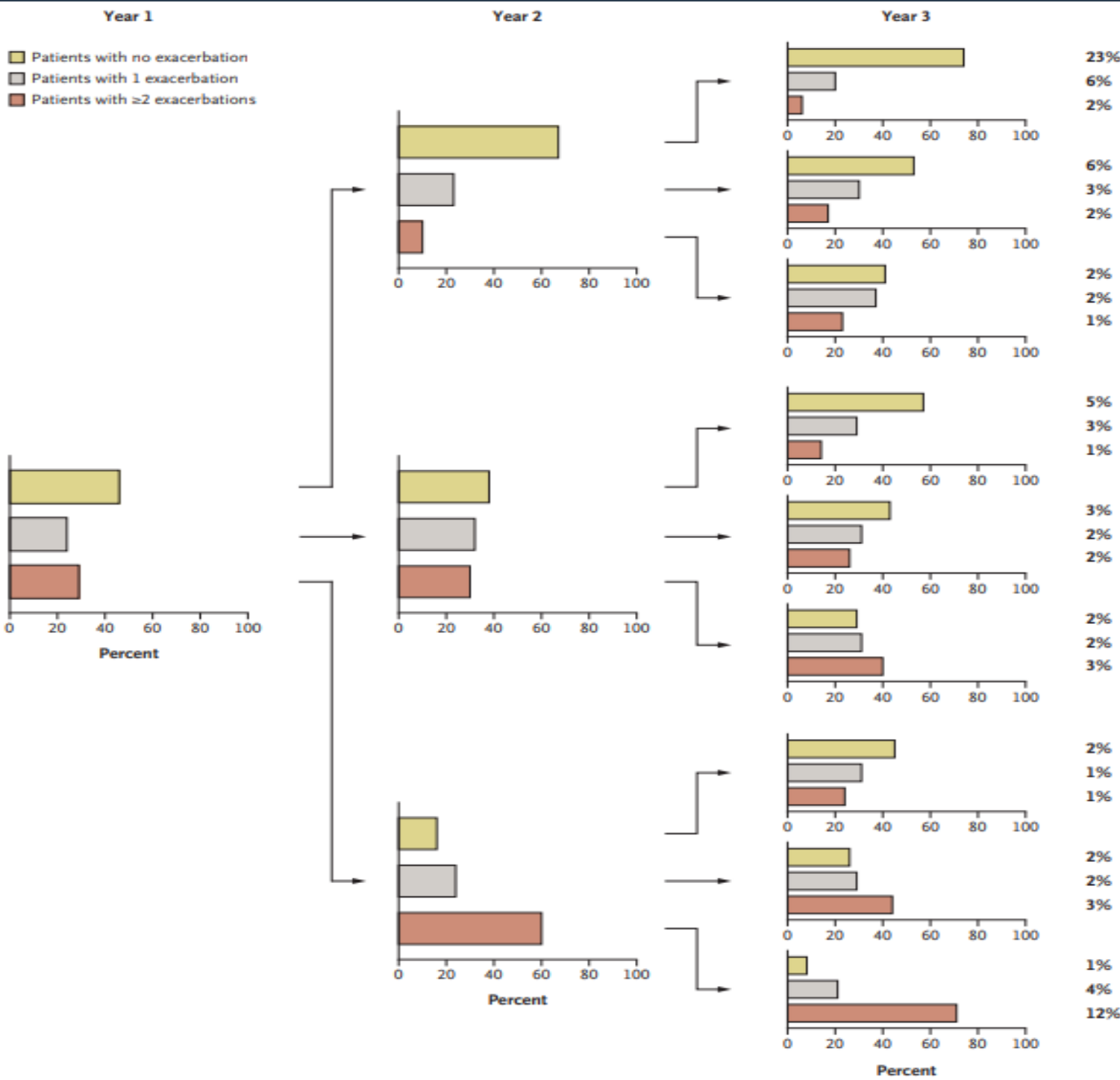


Figure 1. Association of Disease Severity with the Frequency and Severity of Exacerbations during the First Year of Follow-up in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease.

Patients with two or more exacerbations during the year were considered to have frequent exacerbations. An exacerbation requiring hospitalization was classified as severe. Disease severity was classified according to the stages of disease defined by the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). $P < 0.001$ for both comparisons.





23 % non-exacerbateurs

65%
(1 exacerbation par an)

12 % exacerbateurs fréquents



Phénotype exacerbateur

Risk Factors Associated With Repeated Exacerbations.

Older age

COPD severity

Greater baseline dyspnea

Low FEV₁

Low PaO₂

History of previous exacerbations

Inflammation

Greater airway inflammation

Greater systemic inflammation

Bacterial load (stable phase)

Chronic bronchial hypersecretion

Comorbidity/extrapulmonary manifestations

Cardiovascular

Anxiety-depression

Myopathy

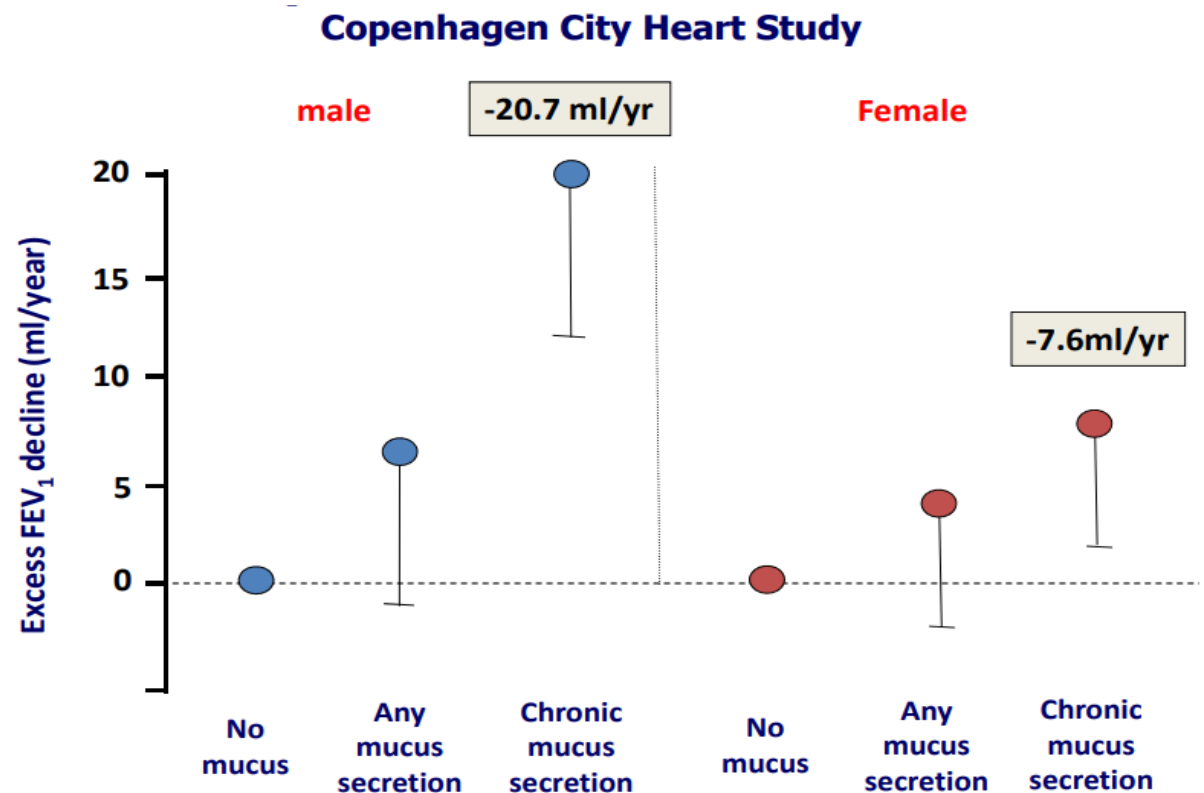
Reflux disease



Phénotype bronchite chronique

- Prédominance de la toux et de l'expectoration
- Déclin plus rapide d VEMS

Copenhagen City Heart Study
5354 Hommes
4081 femmes



Phénotype bronchite chronique

- Exacerbations plus fréquentes (études discordantes?)
- Imagerie : épaissement de la paroi bronchique, presque pas de lésions d'emphysème



Phénotype emphysémateux

- Destruction parenchymateuse avec hyperinflation
- Dyspnée, symptôme prédominant
- IMC bas
- Peu d'exacerbations, susceptibilité génétique
- Lésion d'emphysème à la Rx thorax



Asthma COPD Overlap Syndrom (ACOS)

ASTHME

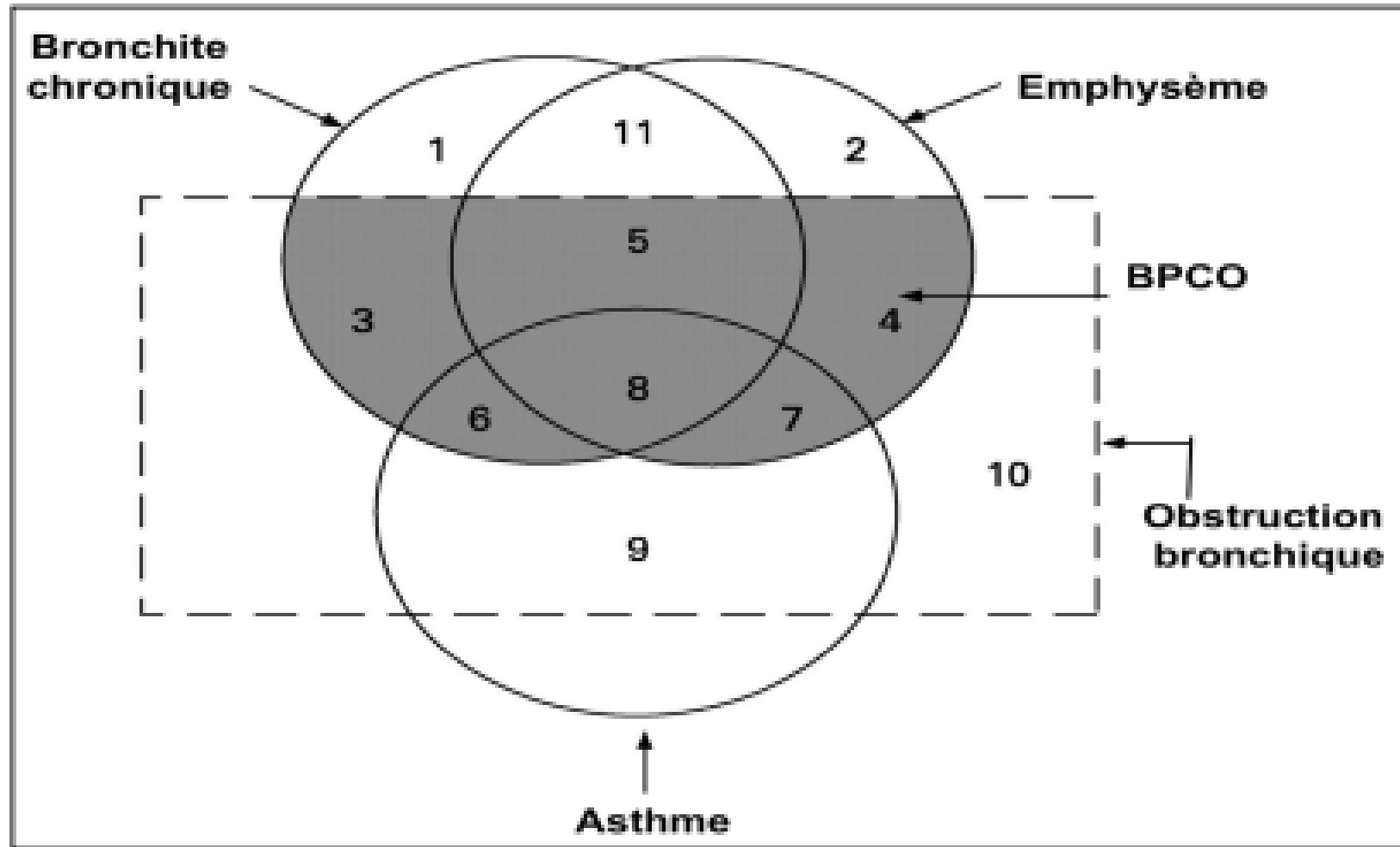
- Symptômes récurrents ou chroniques
- Sujets non fumeurs
- Le plus souvent d'âge < 60 ans
- Réversibilité au β 2 mimétiques (12% et 200 ml voire 15%)
- Souvent associé à une atopie

BPCO

- Symptômes chroniques
- Sujets fumeurs
- Souvent d'âge > 60 ans
- VEMS/CVF < 70% après bronchodilatation
- Absence de réversibilité au bronchodilatateurs (< 10% des valeurs prédites)



Asthma COPD Overlap Syndrom (ACOS)



Chevauchement des maladies pulmonaires obstructives



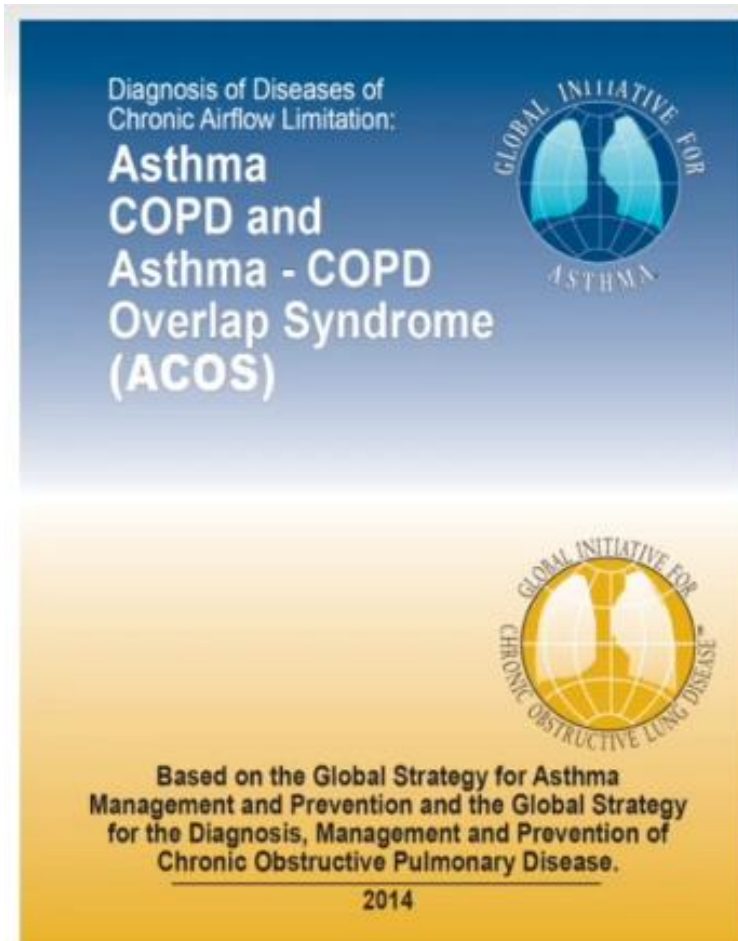
BPCO: inflammation par un pattern Th1, des lymphocytes CD8+ et une inflammation neutrophilique

ACOS : physiopathologie

Addition des 2 mécanismes en cas d'ACOS, même si l'on manque pour l'instant d'études pour prouver ce concept.



Asthma COPD Overlap Syndrom (ACOS)



Asthma-COPD Overlap Syndrome (ACOS) is “characterised by persistent airflow obstruction with several features usually associated with asthma and several features associated with COPD. ACOS is therefore identified by the features that it shares with both asthma and COPD”.

Obstruction persistante des voies aériennes
VEMS/CVF post bronch < 70%

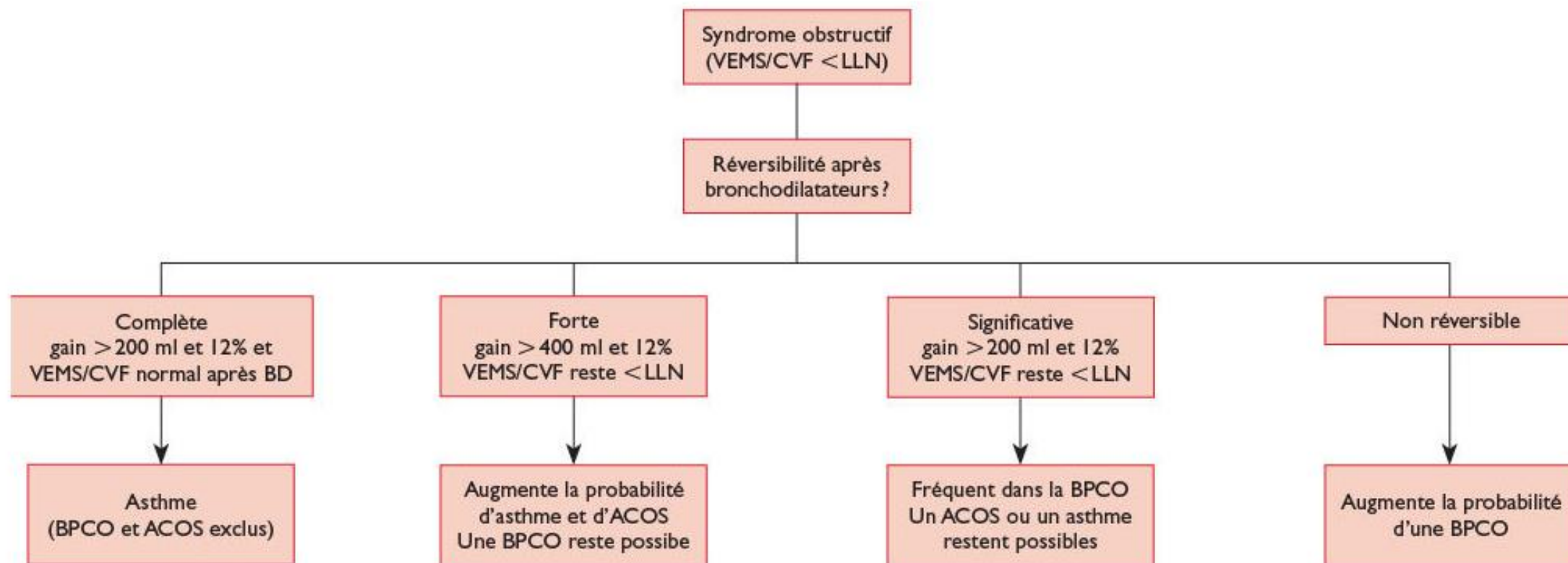
Caractéristiques mélangées d’asthme et de BPCO

En réalité pas de critères consensuel pour définir l’ACOS

ACOS: diagnostic

	En faveur d'un ASTHME	Points	En faveur d'une BPCO	Points	
Symptômes	<input type="checkbox"/> Débutent avant l'âge de 20 ans	-1	<input type="checkbox"/> Débutent après l'âge de 40 ans	+1	
	<input type="checkbox"/> Variation en quelques minutes, heures ou jours	-1	<input type="checkbox"/> Persistent malgré le traitement	+1	
	<input type="checkbox"/> Pires la nuit ou au petit matin	-1	<input type="checkbox"/> « Bons » et « mauvais » jours mais symptômes quotidiens et dyspnée d'effort toujours présente	+1	
	<input type="checkbox"/> Déclenchés par l'exercice physique, les émotions, l'exposition aux poussières ou aux allergènes	-1	<input type="checkbox"/> Une toux chronique et des expectorations ont précédé l'apparition de la dyspnée, pas de facteur déclenchant	+1	
Antécédents personnels ou familiaux	<input type="checkbox"/> Diagnostic d'asthme dans le passé	-1	<input type="checkbox"/> Diagnostic de BPCO, de bronchite chronique ou d'emphysème dans le passé	+1	
	<input type="checkbox"/> Anamnèse familiale d'asthme, d'eczéma ou d'allergies	-1	<input type="checkbox"/> Exposition importante à un facteur de risque (tabagisme, fumée de biomasse)	+1	
Evolution	<input type="checkbox"/> Pas d'aggravation avec le temps. Variation saisonnière ou d'une année sur l'autre	-1	<input type="checkbox"/> Aggravation lentement progressive avec les années	+1	
	<input type="checkbox"/> Peut s'améliorer spontanément. Amélioration rapide après BD ou en quelques semaines avec les CSI	-1	<input type="checkbox"/> Les BD à courte durée d'action n'apportent qu'une amélioration modérée	+1	
Radiographie du thorax	<input type="checkbox"/> Normale	-1	<input type="checkbox"/> Hyperinflation plus ou moins sévère	+1	
	Points négatifs		Points positifs		TOTAL

ACOS : diagnostic



Le diagnostic d'un syndrome de chevauchement asthme-BPCO ne peut en aucun cas se baser sur une réversibilité significative aux fonctions pulmonaires seule, mais doit intégrer les éléments cliniques.

Phénotypes ABCD

- Objectif principal :
 - Mieux prendre en compte le retentissement clinique de la maladie, par rapport à la classification antérieure basée exclusivement sur le VEMS
- La nouvelle classification prend en compte :
 - VEMS (idem antérieurement)
 - Exacerbations (2 ou plus vs 0-1 dans l'année)
 - Traduit un risque particulier d'exacerbations ultérieures
 - Symptômes
 - MRC (2 ou plus vs 0-1)
 - CAT (10 ou plus vs 0-9)



ABCD assessment tool

Spirometrically
Confirmed Diagnosis



Assessment of
airflow limitation



Assessment of
symptoms/risk
of exacerbations

Post-bronchodilator
 $FEV_1/FVC < 0.7$

Grade	FEV_1 (% predicted)
GOLD 1	≥ 80
GOLD 2	50-79
GOLD 3	30-49
GOLD 4	< 30

Moderate or Severe
Exacerbation History

≥ 2 or
 ≥ 1 leading
to hospital
admission

0 or 1
(not leading
to hospital
admission)

C

D

A

B

mMRC 0-1
CAT < 10

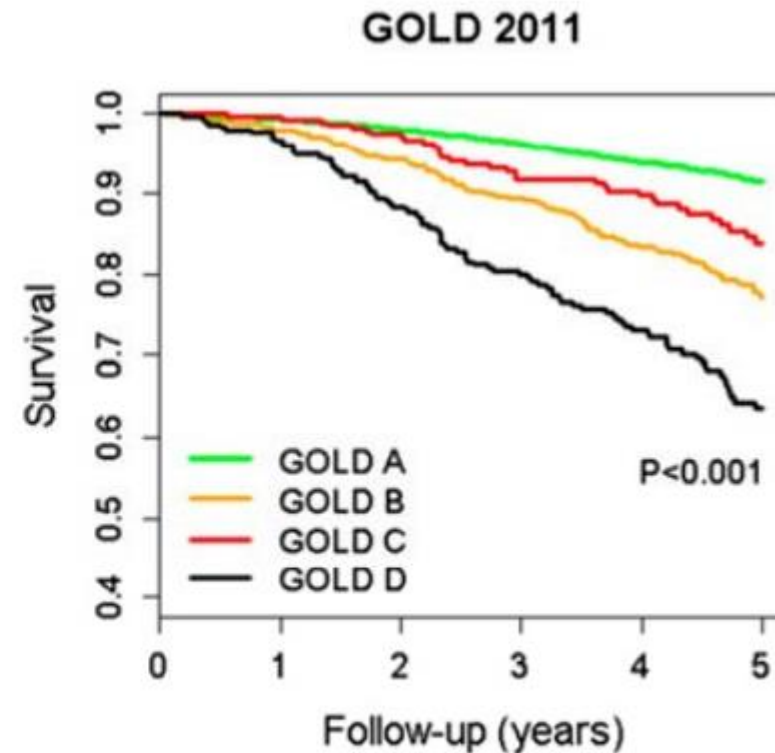
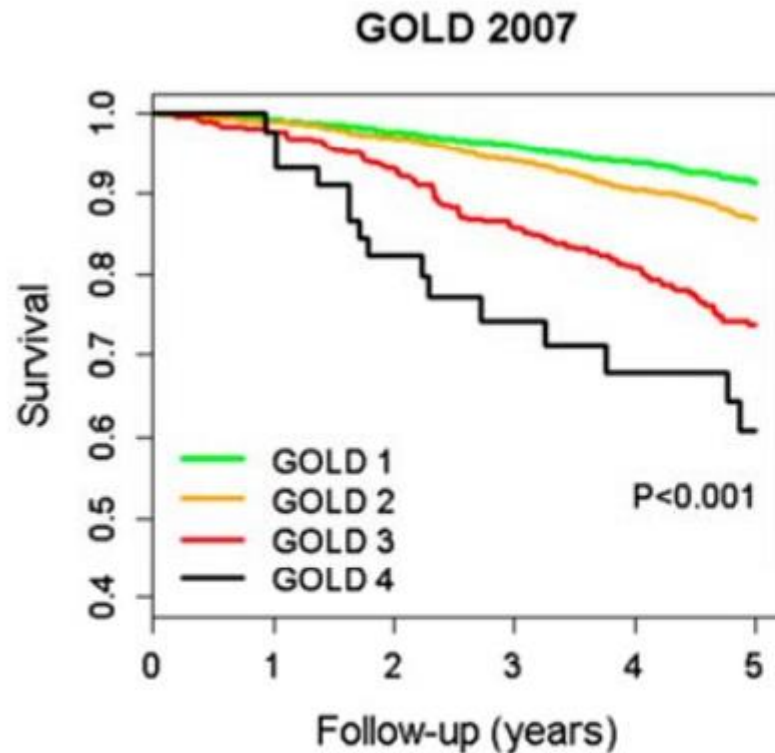
mMRC ≥ 2
CAT ≥ 10

Symptoms



Phénotypes ABCD

Classification GOLD ABCD : intérêt pronostique



Conclusion

etc... et surtout la clinique
La route est encore longue, les études
montrent l'existence de plusieurs autres
phénotypes
N'ay aurait-il même pas de phénoytypes
spécifiques pour les africains?

